

## Алкилирование нафтолов камфеном и исследование их антиоксидантной активности

Шумова О.А.,\* Чукичева И.Ю.

Институт химии Коми научного центра Уральского отделения РАН, Россия, 167982, Сыктывкар, ул. Первомайская, 48. тел/факс: (8212)21 84 77. E-mail: chukicheva-iy@chemi.komisc.ru

Изучено алкилирование нафтолов камфеном в присутствии алюминий содержащих катализаторов. В представленной работе показана антиоксидантная активность полученных терпенонафтолов.

### Введение

Известно, что нафтолы и их производные широко применяются в химической, фармацевтической и парфюмерной промышленности. Кроме того, замещенные нафтолы находят применение в производстве агрохимикатов<sup>1</sup>, высококачественных полиэфирных волокон и пластмасс<sup>2</sup>, используются как технические антиоксиданты и в производстве противозносных присадок. Алкилнафтолы обладают противогрибковой, антибактериальной, противовирусной и антиоксидантной активностью<sup>3-6</sup>.

Алкилирование нафтолов осуществляется спиртами, алкилгалогенидами, олефинами с использованием различных катализаторов: хлорида алюминия, гетерополикислотных, твердых кислотных, таких как глины и цеолиты<sup>7-9</sup>.

Ранее при исследовании алкилирования 1- и 2-нафтолов камфеном с использованием алюминийсодержащих катализаторов ((PhO)<sub>3</sub>Al, (i-PrO)<sub>3</sub>Al, (2-NaphthylO)<sub>3</sub>Al и AlCl<sub>3</sub>) был получен ряд терпенонафтолов<sup>10-13</sup>. В представленной работе приведены результаты исследования антиоксидантной активности алкилированных нафтолов.

### Результаты и обсуждение

Особенностью реакции алкилирования 1-нафтола (1) камфеном (2) с использованием (PhO)<sub>3</sub>Al является образование 2-изокамфил-1-нафтола (3a). Проведение реакции в присутствии изопропилата алюминия (i-PrO)<sub>3</sub>Al приводит к 2-изоборнил-1-нафтолу (3b). Кроме того, образуются пара-алкилнафтолы (4a,b) при избытке одного из исходных реагентов в реакциях с (PhO)<sub>3</sub>Al, а также при любом соотношении 1-нафтола и камфена в реакции алкилирования с использованием (i-PrO)<sub>3</sub>Al (схема 1).

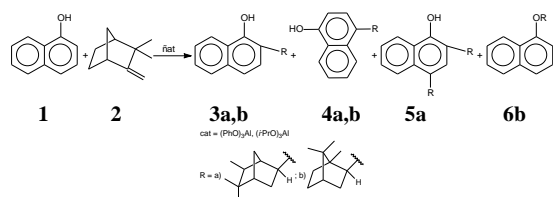


Схема 1. Алкилирование 1-нафтола камфеном

В реакциях алкилирования 2-нафтола (7) камфеном (2) с использованием (PhO)<sub>3</sub>Al в основном образуются 1- (9), 3- (8) и 1,3-дизамещенные (11) 2-нафтолы, что подтверждает *орто*-селективность данного катализатора. Следует отметить образование 1-замещенного 2-нафтола с борнильной структурой терпенового фрагмента (9c) (схема 2) в присутствии изопропилата или нафтолята алюминия, чего не наблюдалось ранее, при алкилировании фенолов и 1-нафтола камфеном.

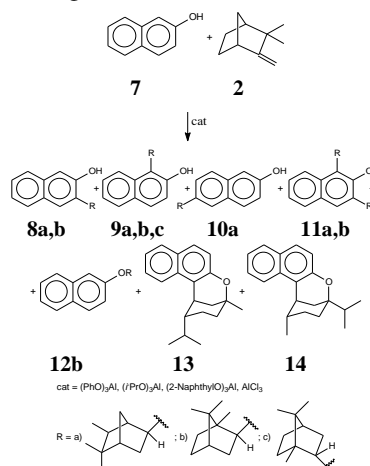


Схема 2. Алкилирование 2-нафтола камфеном

Использование в качестве катализатора AlCl<sub>3</sub> способствует образованию эфиров хроманового типа (13, 14) и 6-изокамфил-2-нафтола (10a).

В дополнение к этому нами было исследовано алкилирование 2-нафтола (7) камфеном (2) при температуре 100 °С также с применением алюминийсодержащих катализаторов. При этом был получен нафтилизоборниловый эфир (12b) с выходом 83-96 %. Было установлено, что наиболее активным катализатором в этом случае является (i-PrO)<sub>3</sub>Al. При использовании нафтолята алюминия конверсия нафтола не превысила 70 %.

Провели исследование антиоксидантной активности (АОА) алкилированных нафтолов. Для изучения *in vitro* антиоксидантных свойств разработаны различные экспериментальные системы с использованием биохемилюминесценции, ЭПР, определения поглощения кислорода и т.п.

Авторы благодарят с.н.с. Института физиологии Коми НЦ УрО РАН, к.б.н. Борисенкова М.Ф. за помощь в проведении исследования антиоксидантной активности.

Сложность определения активности антиоксидантных систем заключается в том, что активность изучаемого соединения зависит от среды и условий его действия. В разных экспериментальных моделях выявляемые антиоксидантные свойства веществ зависят от типа окислительных реакций и условий их протекания, поэтому результаты могут различаться<sup>13</sup>.

Для оценки антиоксидантной активности (АОА) терпенонафтолов **3a,b**; **8a,b**; **9a,b,c**; **10a**; **11a,b**; **12b** использовали два методических подхода: 1) спектрофотометрическое определение взаимодействия тестируемого вещества со

**Таблица 1** Результаты исследования антиоксидантной активности терпенонафтолов

| Название       | DPPH-<br>связывающая<br>активность, <sup>a</sup> % | АОА, кКл/100г |
|----------------|--|---------------|
| <b>Тролокс</b> | 0.00925  | 58.98         |
| <b>8a</b>      | 0.02625  | 59.95         |
| <b>11a</b>     | 0.03125  | 22.82         |
| <b>3a</b>      | 0.03375  | 50.53         |
| <b>10a</b>     | 0.034438   | 56.45         |
| <b>8b</b>      | 0.0345   | 79.58         |
| <b>11b</b>     | 0.039375   | 18.98         |
| <b>3b</b>      | 0.048125   | 32.63         |
| <b>Ионол</b>   | 0.053438   | 53.90         |
| <b>9b</b>      | 0.066563   | 30.61         |
| <b>9c</b>      | 0.085  | 23.40         |
| <b>9a</b>      | 0.089688   | 22.77         |
| <b>12b</b>     | 0  | 50.47         |

<sup>a</sup> DPPH-связывающую активность высчитывали как концентрацию вещества (%), вызывающую за 30 мин обесцвечивание DPPH, измеренное при  $\lambda=517$  нм, на 50%.

стабильным радикалом 2,2-дифенил-1-пикрилгидразила (DPPH); 2) кулонометрическое измерение взаимодействия тестируемого вещества с радикалами брома. Полученные результаты сравнивали с активностью известных антиоксидантов – Ионол и Trolox (табл.1).

Из протестированных веществ наиболее активно с DPPH реагируют нафтолы **3a,b**; **8a,b**; **10a**; **11a,b**, антиоксидантная активность которых превышает таковую у широко используемого Ионола.

В результате исследования терпенонафтолов методом кулонометрического титрования (табл. 1) установлено, что максимальную АОА имеют нафтолы **8a,b**, АОА которых несколько выше, чем активность стандартных образцов. Кулонометрический метод разработан относительно недавно<sup>14</sup>. Метод базируется на титровании антиоксидантов электрогенерированными активными формами брома ( $\text{Br}_3^-$ ,  $\text{Br}_2$ ,  $\text{Br}^\bullet$ ), которые обладают способностью вступать в различные реакции: радикальные, окислительно-восстановительные, электрофильного замещения и присоединения по кратным связям.

Сравнительный анализ АОА веществ, измеренной спектрофотометрическим и кулонометрическим

методами показывает, что результаты тестирования веществ двумя методами не совпадают. Возможно это свидетельствует о различиях в механизмах взаимодействия терпенонафтолов со свободными радикалами (СР) различной природы. Несмотря на это, для их антиоксидантной активности, измеренной двумя методами, отмечена положительная корреляция.

## Экспериментальная часть

**Спектрофотометрический метод (табл. 1).** Определение по способности препаратов в условиях *in vitro* связываться со стабильным радикалом DPPH. Реакцию проводили в планшетах. Каждый образец анализировали в четырех повторях. Контролем служила смесь, содержащая все компоненты, за исключением анализируемого вещества. К 50 мкл 1; 0.1; 0.01 и 0.001% спиртового раствора препарата добавляли 150 мкл 0.6 мМ DPPH в этаноле. Параллельно проводили реакцию со спиртовыми растворами Trolox и Ионола в тех же концентрациях. Оптическую плотность измеряли на планшетном спектрофотометре PowerWave 200<sup>TM</sup> («Bio-Tek Instruments», США) при  $\lambda=517$  нм сначала сразу после добавления DPPH и интенсивного перемешивания ( $t_0$ ), затем – через 30 мин инкубации в темноте под полиэтиленовой пленкой ( $t_1$ ). АОА рассчитывали по формуле<sup>14</sup>:

$$\text{АОА}(\%) = (\text{ОП}_{517\text{бланк}}(0) - \text{ОП}_{517\text{проба}}(1)) / \text{ОП}_{517\text{бланк}}(0) \times 100$$

где –  $\text{ОП}_{517\text{бланк}}(0)$  – оптическая плотность бланка, измеренная сразу после добавления DPPH,  $\text{ОП}_{517\text{проба}}(1)$  – оптическая плотность пробы, измеренная через 30 мин инкубации.

Затем строили графики зависимости АОА от концентрации анализируемого вещества. Находили концентрацию вещества, при которой происходит обесцвечивание DPPH на 50%.

**Кулонометрический метод (табл. 1).** Оценку антиоксидантной активности проводили методом кулонометрического титрования электрогенерированными соединениями брома. Для исследований использовали анализатор кулонометрический «ЭКСПЕРТ-006» (ООО «Эконикс-Эксперт», г. Москва) со стеклоуглеродными электродами. Катодное и анодное отделения разделены полупроницаемой мембраной. В качестве измерительных использовали платиновые электроды. Количество электричества в кулонах, затрачиваемое на титрование, рассчитывали по формуле:

$$Q = (100 \times I \times t) / V_{\text{ал}}$$

где  $I$  – сила тока, а;  $t$  – время достижения конечной точки титрования, с;  $V_{\text{ал}}$  – объем аликвотны, мл. Единицы измерения АОА: кКл/100 г тестируемого вещества.

Работа выполнена при поддержке Российской академии наук (фундаментальные исследования, выполняемые по программе Президиума РАН

«Разработка методов получения химических веществ и создание новых материалов», проект № 09-П-3-1010).

### **Библиографический список**

- 1 R.A. Sheldon, H. van Bekkum // *Wiley-VCH, Weinheim*. **2001**. 58. P. 507–518.
- 2 H.M. Friedman, A.L. Nelson. // *Journal of Organic Chemistry*. **1968**. V. 34. № 10. P. 3211.
- 3 Ng.Ph. Buu-Hoi, Henry le Bihan, Fernand Binon, Pierre Maleyran // *Journal of Organic Chemistry*. **1953**. V. 18. № 1. P. 4-8.
- 4 Khorana M.L., Pandit S.Y., Pishawikar A.D. // *Journal of Pharmaceutical Sciences*. **1967**. V. 56. № 8. P. 993-997.
- 5 Taketoshi Kito, Koki Ota // *Journal of Organic Chemistry*. **1977**. V. 42. № 11. P. 2020-2021.
- 6 Обласова Л.З., Харлампович Г.Н. // *Известия высших учебных заведений, Лесной журнал*. **1973**. Т. 16. № 6. С. 121-124.
- 7 Yadav G.D., Krishnan M.S. // *Industrial & Engineering Chemistry Research*. **1998**. V. 37. P. 3358-3365.
- 8 Ng.Ph. Buu-Hoi, Henry le Bihan, Fernand Binon, Psulin Rayet // *Journal of Organic Chemistry*. **1950**. V. 15. № 5. 1060-1066.
- 9 Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Кучин А.В. // *Известия академии наук. Серия химическая* (в печати).
- 10 Чукичева И.Ю., Шумова О.А., Матвеев Ю.С., Кучин А.В. // *Бутлеровские сообщения*. **2010**. Т. 22. № 10. С. 1-9.
- 11 Шумова О.А., Чукичева И.Ю. // *Всероссийская молодежная конференция-школа посвященная 150-летию со дня рождения А.Е. Фаворского*. Санкт-Петербург. Россия. **23-26 марта 2010**. С. 144.
- 12 Шумова О.А., Чукичева И.Ю. // *Международная научная конференция студентов, аспирантов и молодых ученых «Ломоносов 2010»*. Москва. Россия. **12-15 апреля 2010**. ISBN 978-5-317-03197-8.
- 13 Меньщикова Е.Б., Ланкин В.З., Зенков Н.К., Бондарь И.А., Круговых Н.Ф., Труфакин В.А. *Окислительный стресс. Прооксиданты и антиоксиданты*. Москва: Слово. **2006**. 553 с.
- 14 Prior R.L., Wu X., Schaich K. // *J. Agric. Food Chem.* **2005**. 53. P. 4290.